Beiträge zur

Pharmakologie und Toxikologie

der

Äthylschwefelsäure.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

K. B. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Keiji Uyeda

aus Japan.

ACAD. LUGD BAT. BIBL.

Würzburg
C. J. Becker's Universitäts-Buchdruckerei
1908

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: **Prof. Dr. Faust.**

Meinen lieben Eltern

gewidmet.

Die nachstehenden Untersuchungen verdanken ihre Ausführung einem Fall angeblicher, aber nicht sicher festgestellter Vergiftung eines Kindes durch Äthylschwefelsäure, welche dem betreffenden Kinde neben Schwefelsäure in Alkohol gelöst, in Form der offizinellen „Mixtura sulfurica acida“ als Arznei eingegeben wurde. Die bedauerliche Unwissenheit des Arztes, welcher dem schon seit längerer Zeit kranken und geschwächten, an hämorrhagischer Diathese leidenden Kinde das offizinelle Präparat Kaffeelöffelweise in ursprünglichem, also **unverdünntem** Zustande verordnete und die darauf folgende Verschlimmerung im Befinden des Kindes und dessen baldiger Tod, führten zu einer gerichtlichen Verhandlung. Bei dieser Gelegenheit erging vom Gericht an das Medizinal-Komitee der Universität Würzburg das Ersuchen, die in einer beschlagnahmten und eingesandten Flasche befindliche Flüssigkeit, vermutlich die vom Arzte verschriebene Arznei, einer chemischen Untersuchung zu unterziehen, sodann ein Gutachten darüber zu erstatten, ob der Tod des Kindes durch die verabfolgte Arznei herbeigeführt worden sei.

Zur allgemeinen Orientierung über die Natur und Zusammensetzung des veralteten und heute kaum mehr verwendeten, jedoch noch in der 4. Ausgabe des Arzneibuches für das Deutsche Reich (1900), unter dem Namen „Mixtura sulfurica acida“ Haller'sches Sauer, aufge-

führten Präparates, auch als „Acidum Halleri“ bekannt, mögen folgende Angaben dienen.

Zur Darstellung des Haller'schen Sauers schreibt die Phamakopöe vor:

„Ein Teil Schwefelsäure wird unter Umrühren mit drei Teilen Weingeist gemischt.

Haller'sches Sauer ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Spez. Gewicht 0,990 bis 1,002.“

Der dem Medizinal-Komité der Universität Würzburg beigeordnete chemische Sachverständige fand bei der Analyse der eingesandten Arznei

7,30 Prozent unzersetzte Schwefelsäure,
7,75 Prozent **Monoaethyl-Schwefelsäure**

und warf in seinem Bericht die Frage auf, ob nicht vielleicht die in beträchtlichen Mengen in der Arznei gefundene Äthylschwefelsäure besondere, nicht mit den bekannten Wirkungen der Schwefelsäure übereinstimmende pharmakologische Eigenschaften zeige. Die experimentelle Prüfung und Beantwortung dieser Frage veranlasste die folgenden Untersuchungen, welche ich unter Leitung des Herrn Prof. Dr. *Faust* ausführte. Abgesehen von dem praktischen Interesse, welches der besondere vorliegende Fall bot, schien es mir auch von rein wissenschaftlichem Interesse, festzustellen, ob der Monoäthylester der Schwefelsäure, wie diese, nur reine Säurewirkung zeigt, oder ob vielleicht auch andere, resorptive Wirkungen, speziell auf das Zentralnervensystem in Frage kommen, wie das seit den Untersuchungen von *S. Weber*[1]) vom Schwefelsäuredimethyl- (Methylsulfat) und dem Schwefelsäurediäthylester (Äthylsulfat) bekannt ist.

---

[1]) S. Weber, Über die Giftigkeit des Schwefelsäuredimethylesters und einiger verwandter Ester der Fettreihe. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 47, S. 113, 1902.

$O_2S\left\langle\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}\right.$	$O_2S\left\langle\begin{matrix}OC_2H_5\\OH\end{matrix}\right.$	$O_2S\left\langle\begin{matrix}OC_2H_5\\OC_2H_5\end{matrix}\right.$
Schwefelsäure	Schwefelsäuremonoäthylester (Äthylschwefelsäure)	Schwefelsäurediäthylester (Diäthylsulfat)

In der mir zur Verfügung stehenden Literatur habe ich keine Angaben über charakteristische resorptive Wirkungen der Äthylschwefelsäure gefunden.

Die in meinen Versuchen an Tieren verwendete analysenreine Äthylschwefelsäure habe ich mir in der bekannten Weise aus Äthylalkohol und conc. Schwefelsäure dargestellt.

Es wurden 3 Moleküle absoluter Alkohol und 1 Molekül konzentrierter Schwefelsäure vorsichtig gemischt, sodann die Mischung 4 Stunden auf dem siedenden Wasserbade stehen gelassen. Hierauf wurde mit destilliertem Wasser stark verdünnt und dann zur Entfernung unveränderter Schwefelsäure Bleikarbonat hinzugesetzt. Vom Bleisulfat und Bleikarbonat wurde abfiltriert und in das klare Filtrat, welches die Äthylschwefelsäure in Form ihres wasserlöslichen Bleisalzes enthält, Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das Schwefelblei wurde durch Filtration der Flüssigkeit entfernt.

Ich erhielt nach diesem Verfahren eine stark verdünnte, wässerig-alkoholische Lösung von Äthylschwefelsäure, welche sich bei der geringen Konzentration als wenig haltbar erwies und schon nach wenigen Stunden regelmässig die Anwesenheit von Schwefelsäure erkennen liess. Zur Entfernung der Schwefelsäure wurden die verdünnten Lösungen im Vakuum-Exsiccator über conc. H_2SO_4 bei Zimmertemperatur eingeengt, die Rückstände nochmals mit vorher gereinigtem Bleikarbonat versetzt und nach kurzem Stehen vom gebildeten Bleisulfat und überschüssigen Bleikarbonat abfiltriert. Das Filtrat zeigte auf Zusatz von Chlorbarium keine

Trübung, war also frei von Schwefelsäure und liess sich in der nunmehrigen Konzentration von ca. 5,00 Prozent Äthylschwefelsäure im Vakuumexsikkator über konz. Schwefelsäure bei Temperaturen von 6—10° C. ohne Bildung von Schwefelsäure einengen.

Ich erhielt auf diesem Wege eine 11 prozentige wässrige Lösung der zu prüfenden Substanz, deren Gehalt an Äthylschwefelsäure titrimetrisch festgestellt wurde.

Mit diesem Präparat habe ich zunächst folgende

Versuche an Fröschen

ausgeführt.

Injektion der Äthylschwefelsäure in den Rückenlymphsack.

I. Frosch erhält 0,25 ccm des Präparates + 0,75 ccm Aq. destillata,

II. Frosch erhält 0,50 ccm des Präparates + 0,50 ccm Aq. destillata,

III. Frosch erhält 0,75 ccm des Präparates + 0,25 ccm Aq. destillata,

IV. Frosch erhält 1,0 ccm des Präparates ohne Aq. destillata.

Innerhalb 10 Minuten nach der Injektion ist bei keinem der Versuchstiere eine allgemeine, resorptive Wirkung zu beobachten. Beim Frosch III und Frosch IV lässt sich jedoch bald die ätzende Wirkung der freien Säure an der Injektionsstelle und ihrer Umgebung beobachten, d. h. die betreffenden Stellen zeigen zunächst die Erscheinungen entzündlicher Reizung, später Verhärtung und Verfärbung.

Zwei Stunden nach der Injektion vertragen die Frösche III und IV Rückenlage. Die Frösche I und II sind dagegen nicht in Rückenlage zu bringen.

26 Stunden nach der Injektion sind die Erscheinungen die gleichen, indessen zeigt die Rückenhaut jetzt auch bei den Fröschen I und II deutliche Verätzung.

Die Tiere sitzen ganz ruhig, bei keinem treten Krämpfe ein.

Am 5. Tage tritt allgemeines Oedem beim Frosch III auf und am 13. Tage nach der Injektion wird dieses Versuchstier tot gefunden.

Die Sektion ergab: Allgemeines Oedem. Das Herz ist nicht diastolisch erweitert, die Blutgefässe der Leber, des Magens und der Gedärme sind ziemlich stark injiziert, die Gefässe der Harnblase äusserst stark gestaut. Ausgedehnte, starke Blutungen beiderseits an der Rücken- und Oberschenkelmuskulatur. Verätzung der Rückenhaut und Bindegewebswucherung im Unterhautzellgewebe am Rücken; Excoriationen der Haut an verschiedenen Stellen.

Bei den übrigen Fröschen sind ebenfalls Ablösen des Oberflächenepithels und allgemeines Oedem zu beobachten.

Am 15. Tage nach der Injektion wurde Frosch I tot gefunden.

Sektionsbefund: Allgemeines Oedem; das Herz in Diastole. Haemorrhagisches Exsudat im Unterhautzellgewebe am Rücken und am Bauch. Die Blasengefässe stark injiziert.

Beim Frosch IV tritt hochgradiges allgemeines Oedem ein und am 17. Tage ist auch dieses Versuchstier verendet.

Sektion: Hochgradiges allgemeines Oedem, haemorrhagisches Exsudat im Unterhautzellgewebe. Hie und da mässige Blutungen an und in der Rumpfmuskulatur und an den hinteren Extremitäten. Magen- und Darmgefässe stark injiziert. Lebhafte Rötung der Harnblase. Herz nicht diastolisch erweitert.

Am 25. Tage nach der Injektion fand ich den Frosch II tot.

Sektion: Allgemeines Oedem, Ätzung der Rückenhaut und Veränderung der Hautfarbe. Kleine Blutungen in der Leber. Herzstillstand in Diastole.

Subcutane Injektion der Äthylschwefelsäure in den Rückenlymphsack.

I. Frosch erhält 1,5 ccm der 11 % Monoäthylschwefelsäure,

II. Frosch erhält 2,0 ccm der 11 % Monoäthylschwefelsäure.

Kurze Zeit nach der Injektion zeigt sich deutliche Verätzung der Haut an der Injektionsstelle; nach 1 Stunde vertragen beide Frösche Rückenlage. Deutliche Steigerung der Muskelerregbarkeit, **keine Krämpfe**. Beide Tiere bewegen sich sehr ungeschickt.

Beim Frosch II erfolgt der Tod 24 Stunden nach der Injektion.

Sektion: Diffuse, starke Verätzung der Rückenhaut, welche lederartige Beschaffenheit angenommen hat. Die Blutgefässe in den betreffenden Gebieten sind nur als bräunliche Streifen zu erkennen. Das Herz steht in Diastole; starke venöse Stauung.

Um diese Zeit ist der Frosch I auch moribund und macht keine aktive Bewegung; 29 Stunden nach der Injektion erfolgt der Tod **ohne Krampferscheinungen.**

Sektionsbefund seitens der Haut und des Herzens wie beim Frosch I. An den Baucheingeweiden nichts Bemerkenswertes nachzuweisen.

Einem Frosch werden 3 ccm des Präparates in den Bauchlymphsack unter der Zunge durch injiziert.

Kurze Zeit darauf verhält sich der Frosch sehr ruhig und nach etwa 30 Minuten erfolgt der Tod **ohne vorhergehenden Krampf.** Auch bei diesem Frosch fallen

die in früheren Versuchen regelmässig beobachteten ungeschickten Bewegungen auf.

Sektion: Die Bauchhaut ist stark verätzt und lederartig; im Unterhautzellgewebe findet sich ca. 1 ccm Flüssigkeit von saurer Reaktion. Bauchmuskulatur starr. Herzstillstand in Diastole. Die Leber ist hellgelb gefärbt; es finden sich darin kleine punktförmige Haemorrhagien. Magen- und Darmgefässe deutlich injiziert.

Aus den oben geschilderten und aus zahlreichen anderen hier nicht wiedergegebenen Versuchen geht hervor, dass beim Frosche nach Einverleibung von Äthylschwefelsäure sehr frühzeitig **Lähmungserscheinungen** auftreten, denen aber **niemals Erregungszustände** vorausgehen. Es fragte sich nun, ob es sich bei der lähmenden Wirkung der Äthylschwefelsäure um

1. reine Säurewirkung d. h. Alkalientziehung handle, oder ob
2. eine direkt lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem im Spiele sei, oder ob
3. das Darniederliegen der Zirkulation als Ursache der Lähmung in Betracht zu ziehen sei.

Um zunächst die letztgenannte Möglichkeit zu prüfen, habe ich einige Versuche am „gefensterten“ Frosch ausgeführt, indem ich die Äthylschwefelsäure unter die Oberschenkelhaut injizierte.

Wenige Minuten nach der Injektion von 3 ccm des Präparates in den Oberschenkellymphsack tritt ganz diffus deutliche Ätzwirkung an der injizierten Stelle auf. Erst 15 Minuten nach der Injektion schlägt das Herz zunächst schwach, langsam und unregelmässig. Nach etwa 1 Stunde schlägt es etwas schneller als normal, aber schwach, oberflächlich und unregelmässig. (Reiz- oder Absterbeerscheinungen?) Von nun an schlägt das Herz immer langsamer und schwächer

um schliesslich 5 Stunden nach Beginn des Versuchs in Diastole still zu stehen.

Ein zweiter, auf ähnliche Weise ausgeführter Versuch ergab durchaus das gleiche Resultat, so dass ich aus meinen Versuchen schliesse:

Der Zirkulationsapparat, insbesondere das Herz, wird von der Äthylschwefelsäure nicht direkt beeinflusst. Es können daher Zirkulationsstörungen auch nicht Ursache der Lähmung sein.

Was die sub 1. und 2. erwogenen Möglichkeiten der Lähmungsursachen betrifft, so ergibt sich aus Versuchen, die ich mit dem Natriumsalz der Äthylschwefelsäure anstellte, dass für die pharmakologischen Wirkungen der Äthylschwefelsäure lediglich ihr Character als Säure in Betracht kommt. Ihr neutrales Natriumsalz zeigt bei subkutaner Applikation keinerlei Wirkung.

Versuche am Warmblüter.

Versuch I. **Kaninchen**, Körpergewicht 1055 g, erhält 60 ccm vom 11 % Monoaethylsulfat. (Also 6,2 g pro Kilogramm Körpergewicht).

5 Minuten nach der Einspritzung beobachte ich stark beschleunigte, mühsame, oberflächliche Atmung. Das Tier ist ruhig, liegt gern auf dem Bauch mit gespreizten Beinen und reagiert nur schwach auf mechanische Reize.

Nach 25 Minuten ist die Atmung weniger frequent, aber sehr mühsam. Die Herzaktion ist schwach; Puls klein und sehr beschleunigt.

45 Minuten nach der Einspritzung reagiert das Tier nur noch schwach auf mechanische Reize und nimmt gern die Bauchlage ein.

Nach 55 Minuten ist der Cornealreflex noch vorhanden, das Sensorium scheinbar intakt, doch bewegt das Tier sich nur mühsam und sehr ungeschickt.

60 Minuten nach der Einspritzung kann man das Tier leicht in Rückenlage bringen, in welcher es ruhig verharrt. Es folgt deutliche Parese, doch ist der Cornealreflex noch sehr prompt. Singultus und Darmgeräusche treten auf.

Nach 65 Minuten tiefe, langsame und mühsame Respiration. Es folgt allgemeine Lähmung, die Herzschläge sind kaum fühlbar und der Cornealreflex erlischt.

70 Minuten nach Beginn des Versuchs ist die Atmung tief, sie erfolgt stossweise und langsam, nach weiteren 5 Minuten erfolgt der Exitus letalis. **Krampferscheinungen traten während des ganzen Versuchs nicht auf.**

Sektion: An der Lunge und an der Pleura ist nichts besonderes nachzuweisen. Das Herz ist voluminös und diastolisch erweitert. Starke Stauungen in den subpericardialen Blutgefässen, aber keine Blutungen.

Der Magen ist sehr voluminös, mit schwärzlicher, teils unveränderter Speisemasse gefüllt, welcher grosse Mengen Schleim und Blut beigemischt sind. Starke, ausgedehnte Verätzungen der Schleimhaut. In der Pylorusgegend finden sich zertreute unregelmässig gestaltete Ecchymosen. Die Mucosa zeigt sich im ganzen schwärzlich verfärbt, sulzig und sehr brüchig, teilweise schon in grösseren Fetzen abgelöst, die Submucosa bezw. auch die Muskelschicht liegt frei; keine Perforation. Die subserösen Blutgefässe sind äusserst stark dilatiert, gestaut und bräunlich verfärbt.

Duodenum: Die Mucosa ist stark getrübt, ödematös mit dicken grau-weissen Belegen bedeckt. Hier und da sind zahlreiche punktförmige Petechien in der

Submucosa zu sehen. Inhalt gelblich, schleimig. Die Blutgefässe sind stark injiziert.

Jejunum und Ileum: Nur in den oberen Partien finden sich zerstreute, punktförmige, bis stecknadelkopfgrosse Petechien; Schleimhaut ödematös getrübt; Stauungen in den Blutgefässen.

Dickdarm: enthält dickbreiige Kotmassen. Die Mucosa ist auch hier leicht verätzt; es finden sich aber keine Petechien. Deutliche Blutgefässinjektion.

Leber: Die untere Fläche, welche unmittelbar mit dem Magen in Berührung stand, zeigt grauweisse oberflächliche Verfärbung, in deren Bezirke und in deren Umgebung man die feineren Blutgefässe injiziert findet. Keine Blutungen.

Nieren: Kapsel leicht abzuziehen, nirgends Blutungen, die Rindensubstanz matt und getrübt, während die Marksubstanz normal aussieht. Blutgehalt wie gewöhnlch.

Die **mikroskopische Untersuchung** ergab: Coagulationsnekrose der Mucosaoberfläche. Die tiefer gelegenen Partien der Mucosa zeigen die Zellengebilde der Form und Anordnung nach erhalten. Die Blutgefässe sind im allgemeinen erweitert, einige liegen an der Oberfläche der Mucosa frei. In den grösseren Venen sieht man nebst unveränderten Blutzellen grosse Massen zerfallener Blutkörperchen. Ausserdem findet sich deutliche Leucocyteninfiltration der tieferen Mucosa und Submucosa. In der Mucosa sind einige kleine Blutungsherde zu finden. Muskelschicht normal.

Duodenum: Die oberflächlichen Teile der Schleimhaut zeigen ebenfalls Coagulationsnekrose. Deutliche Leucocyteninfiltration der Mucosa. Blutextravasate in der Submucosa. Die Blutgefässe zeigen ähnliche Verhältnisse wie am Magen. An der Muskelschicht keine Veränderungen.

Niere: zeigt das bekannte Bild der trüben Schwellung. Die Zellkerne sind mehr oder weniger verdeckt,

immerhin deutlich zu erkennen. Die Parenchym-Blutgefässe sind etwas erweitert.

Leber: Die Venen, besonders die grösseren, enthalten nur teilweise zerfallenes Blut. An den geätzten Stellen sieht man in dünner Schicht zur Nekrose neigende Veränderungen.

Versuch II. **Kaninchen,** Körpergewicht 2600 g. Diesem Tier werden 30 ccm der 11 % Monoäthylschwefelsäure beigebracht. (1,3 g pro Kilo.)

Während der nächsten 20 Minuten tritt keine nennenswerte Erscheinung auf.

30 Minuten nach der Injektion sitzt das Tier noch ruhig in hockender Stellung, die Atmung ist jedoch etwas beschleunigt. **Weder Krampf- noch Lähmungserscheinungen** um diese Zeit.

1 Stunde nach der Einspritzung ist die Atmung tief und beschleunigt. Das Herz schlägt schwach und schnell, jedoch regelmässig. Die Pupillen normal, Cornealreflex prompt. Um diese Zeit sind keinerlei Störungen zu beobachten.

Innerhalb 7 Stunden frisst das Tier nicht und verhält sich sehr ruhig.

Während der ersten 24 Stunden nach der Vergiftung sind keine Störungen seitens der Bewegungsorgane zu beobachten. **Keine Lähmungserscheinungen.** Die Nahrungsaufnahme ist eine minimale. Die Atmung und die Herzaktion sind fast normal.

Am 3. und 4. Tage tritt nach und nach Besserung ein, das Tier frisst wieder und hat sich scheinbar vollkommen erholt.

Versuch III. Ein **Hund** von 8,70 kg Körpergewicht wird direkt vor Beginn des Versuches mit Pferdefleisch und Brot gefüttert.

240 ccm 12 %iger Monoäthylschwefelsäure werden dem Tier per Sonde in den Magen gespritzt. (Ent-

sprechend 29 g reinerMonoäthylschwefelsäure oder 3,3 g pro kg Körpergewicht.)

Schon während der Einspritzung erfolgt Erbrechen, wodurch ein Teil der Substanz wieder aus dem Magen nach aussen entfernt wird. Das Erbrechen erfolgt dann wiederholt mit ganz kurzen Pausen.

10 Minuten nach der Injektion ist die Atmung mühsam, tief und langsam. Das Tier bewegt sich in seinem Käfig sehr ungeschickt und schwankt stark beim Gehen. Es treten weder Steigerung der Reflexerregbarkeit noch Krämpfe ein. Das Erbrechen dauert fort. Die erbrochenen Massen sind anfangs dünnflüssig, mit geringer Beimischung von Schleim, nehmen aber allmählich eine bräunliche Farbe an und enthalten später Blut und grosse Mengen Schleim.

Nun wechselt das Tier, anscheinend wegen heftiger Schmerzen, sehr häufig die Körperlage, bald nimmt es die Bauch-, bald die Seitenlage ein, steht auch häufig auf.

Nach 45 Minuten scheint der Hund keinen Schritt mehr machen zu können, aber doch noch aufstehen zu wollen. Es zeigt sich deutliche Parese; das Tier reagiert nicht mehr auf Reize irgend welcher Art. Erst nach 1 Stunde vermindern sich Erbrechen und Brechneigung, die Pausen zwischen den Brechanfällen betragen etwa 3 Minuten. Das Tier erbricht nun bald schwärzliche, bald hellrötliche Massen, ab und zu auch milchweissen Schleim.

Nach 1¹/₃ Stunden sind die Pupillen gross und reagieren nur träge auf Lichteinfall.

Nach Verlauf von 5 Stunden liegt das Tier vollständig ruhig auf dem Bauch. Die Respiration ist tief und langsam. Dieser Zustand dauert bis zum folgenden Morgen. Erbrechen und Würgen treten noch ab und zu ein und schliesslich, **23 Stunden nach Beginn des Versuchs** geht das Tier zu Grunde.

Autopsie: Die Schleimhäute des Pharynx und Oesophagus sind gerötet und geschwollen, aber nirgends sind Blutungen oder Substanzverluste zu finden. Die Respirationsorgane sind normal. Das Herz scheint etwas vergrössert und steht in Diastole. In den subpericardialen Blutgefässen starke Stauungen. Der Magen ist stark kontrahiert; enorme Stauung in den subserösen Gefässen. Am Fundusteil sieht man eine unregelmässig gestaltete, etwa zweimarkstückgrosse subseröse Haemorrhagie. Die ganze Schleimhaut ist unregelmässig gefaltet, ödematös geschwollen und lebhaft gerötet, von dickem, bräunlich-schwärzlichem, schleimigem Belag bedeckt. Am Pförtner finden sich ringförmig nebeneinander parallel laufende, bandförmige submucöse Blutungen, deren Breite etwa ½ cm beträgt. Der geringe Mageninhalt besteht aus einer bräunlichen, dicken Schleimmasse.

Dünndarm: Das Duodenum ist stark verätzt, die Schleimhaut trüb, grauweis ödematös geschwollen und mit einer dicken schwärzlichen Masse bedeckt. Starke Injektion der Blutgefässe. Der Dünndarm ist fast leer. Die geschilderten Veränderungen nehmen nach den unteren Abschnitten des Dünndarms zu an Intensität allmählich ab.

Dickdarm: Enthält eine dickbreiige, schwärzliche Masse. Die Schleimhaut zeigt entzündliche Veränderungen. Milz scheinbar normal. Beide Nieren sind von auffallend dunkelroter Farbe. Kapsel normal. Die Blutgefässe sind injiziert; Schnittfläche blutreich; die Grenze zwischen Rinden- und Marksubstanz deutlich zu erkennen. Leichte trübe Schwellung vorhanden.

Die kontrahierte, stark injizierte Harnblase enthält eine geringe Quantität klar-gelblichen Urin.

Die Leber ist sehr blutreich, dunkelrot. Azinuszeichnung deutlich; von normaler Konsistenz.

Die **mikroskopische Untersuchung** ergab: Im Fundusteil des Magens ist die Oberfläche der Mucosa coagulationsnekrotisch verändert, es finden sich abgestorbene Schleimhautpartien, Blutcoagula und Detritus. In der Tiefe der Mucosa zeigt sich allenthalben deutliche Leucocyteninfiltration, desgleichen an der Submucosa. Die Gefässe (Venen) sind in allen Schichten erweitert und enthalten teilweise zerfallene Blutzellen. Ausserdem lässt sich in diesem Präparat an einer Stelle totale Abstossung der Mucosa und Blosslegung der Muscularis Mucosae erkennen. Auch an anderen Stellen ist die Muskelschicht angegriffen.

Pylorusteil: Es findet sich eine bis zur Muscularis mucosa reichende Gerinnungsnekrose der Mucosa, Auflockerung und Leucocyteninfiltration der Submucosa sowie Gefässerweiterung (Venen), welche in ihrer Beschaffenheit dasselbe Bild zeigen, wie die des vorigen Präparates. Dagegen ist die Muskelschicht normal.

Niere: Leichte trübe Schwellung der Rinde. Das Parenchym ist im allgemeinen sehr blutreich.

Leber: Keine ins Auge fallende Veränderungen der Drüsenzellen; im allgemeinen hyperämisch.

Dünndarm: zeigt starke Leucocyteninfiltration in der Mucosa, Abstossung der Epithelien und Stauungen in den Venen.

Die vorstehenden Versuchsergebnisse weisen deutlich darauf hin, dass es sich bei der Wirkung der Äthylschwefelsäure um eine reine Säurewirknng handelt. Die beobachteten Lähmungserscheinungen lassen sich ungezwungen auf das bekannte Verhalten der Säuren im tierischen Organismus zurückführen, d. h. die alkalientziehende Wirkung der Säuren bedingt Abnahme der Alkaleszenz der Gewebe, infolgedessen dann die Funktionsfähigkeit der Organe insbesondere des Zentralnervensystems eine Herabsetzung bis zur Funktionsunfähigkeit

erfährt. Ich habe in einigen Versuchen den zeitlichen Verlauf der Äthylschwefelsäurewirkung nach dieser besonderen Richtung verfolgt und gebe hier die Resultate dieser Versuche wieder.

Die Alkalinitätsbestimmung geschah nach dem *v. Jacksch*'schen Verfahren[1]) mittels Normalweinsäurelösung.

Die Prüfung der Reaktion des Blutes wurde mit Hilfe eines äusserst empfindlichen zu diesem Zwecke hergestellten Lackmuspapier vorgenommen.

Versuch IV. **Kaninchen** von 3000 g Körpergewicht:

Es wurde zunächst die Alkaleszenz des aus einem Ohrlappen entnommenen Blutes im Normalzustande des Tieres bestimmt. Das Resultat ergab **140** mg NaOH pro 100 ccm Blut. Dann werden 40 ccm des 12 %igen Präparates dem Kaninchem in den Magen gebracht.

Die innerhalb 60 Minuten darnach auftretenden Erscheinungen sind ganz ähnliche wie die bei früheren Versuchen. Nach 1 ½ Stunden reagiert das Tier erst auf stärkere Reize.

Nach 2 ½ Stunden ist das Tier bereits stark heruntergekommen. Nach früheren Erfahrungen ist der Eintritt des Todes in kurzer Zeit zu erwarten. Um diese Zeit wird die Alkaleszenzbestimmung des aus der Jugularvene entnommenen Blutes vorgenommen.

Die Alkalinitätsbestimmung des Blutes ergibt nunmehr **90** mg NaOH pro 100 ccm Blut.

Kurze Zeit darauf starb das Tier.

Walter[2]) hat in einer Reihe von Versuchen mit verschiedenen Säuren, namentlich mit Salzsäure, bei der

---

[1]) R. v. Jaksch, Klinische Diagnostik inn. Krankheiten, 6. Auflage 1907.

[2]) F. Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Band 7, S. 148, 1877.

Alkalinitätsbestimmung des Blutes den Kohlensäuregehalt desselben gasanalytisch untersucht. Der CO_2-Gehalt des Blutes kann, weil er von dem Alkaligehalt des Blutes direkt abhängig ist, als Massstab für den Alkaligehalt des Blutes dienen. *Walter* hat durch Säurezufuhr, insbesondere durch Einverleibung von Salzsäure bei Kaninchen eine bedeutende Herabsetzung des Kohlensäuregehaltes des Kaninchenblutes nachweisen können, während beim Hunde eine Abnahme des Kohlensäuregehaltes des Blutes bei der Säurevergiftung nur schwer oder gar nicht zustande kam.

Aus seinen Versuchen folgerte *Walter*, dass durch Alkalizufuhr der Übersäurung des Organismus Einhalt getan werden könnte. Das Experiment bestätigte seine Annahme. Auf Grund der *Walter*'schen Erfahrungen habe ich versucht, durch Äthylschwefelsäure schwer vergiftete Tiere, die sonst sicher dem Tode verfallen wären, zu retten.

Versuch V. **Kaninchen** 2600 g Körpergewicht.

Die Alkalinität des Blutes beim normalen Tier ergab **160 mg** NaOH pro 100 ccm Blut. Es werden nun 30 ccm des 12 %igen Präparates (eine nicht tötlich wirkende Menge) in den Magen gespritzt (ca. 1,4 g reine Monoäthylschwefelsäure pro kg Körpergewicht). Kurze Zeit darauf ist die Atmung sehr beschleunigt und oberflächlich. Das Tier verhält sich ruhig.

Nach 30 Minuten kann man palpatorisch starke Beschleunigung und leichte Abschwächung der Herzaktion nachweisen.

Nach $1\frac{1}{2}$ und 4 Stunden wird das Blut aus einer Ohrvene entnommen und es beträgt die Alkalinität desselben:

nach $1\frac{1}{2}$ Stunden **140 mg** NaOH pro 100 ccm Blut,
nach 4 Stunden **120 mg** NaOH pro 100 ccm Blut

nach 24 Stunden wieder **140 mg** NaOH pro 100 ccm Blut.

Das Tier befindet sich scheinbar ganz wohl aber noch am 3. und 4. Tage nach der Vergiftung frisst es wenig.

Am 5. Tage beträgt die Alkaleszenz des Blutes **140 mg** NaOH pro 100 ccm Blut, hat also annähernd die normale Höhe wieder erreicht.

Dann werden dem Tiere 60 ccm desselben Präparates beigebracht.

15 Minuten nach der Einspritzung ist der Puls stark beschleunigt und schwach.

Nach 25 Minuten tritt Verlangsamung des Pulses ein; 98 Schläge pro Minute.

Nach 45 Minuten ist die Atmung tief, langsam und mühsam geworden, 60 Herzschläge pro Minute.

Um diese Zeit werden 5 ccm 5%iger Natriumbikarbonatlösung unter die Rückenhaut injiziert. 5 Minuten später tritt anscheinend Besserung im Befinden des Tieres ein, die Herzaktion ist verstärkt, die Atmung aber noch tief und langsam. Nach weiteren 5 Minuten verschlimmert sich der Zustand. Die Herzaktion ist ganz schwach, langsam arythmisch, das Tier ist nun rettungslos verloren.

15 Minuten nach der subkutanen Injektion des Natriumbikarbonats, also 60 Minuten nach der Einspritzung der Äthylschwefelsäure erfolgt der Tod.

Sektionsbefund im wesentlichen wie bei den früheren Versuchen.

Versuch VI. **Kaninchen,** 2000 g schwer.

Die Alkalinität des Blutes beträgt im normalen Zustand **140 mg** NaOH pro 100 ccm Blut. Das Tier bekommt 50 ccm der 11%igen Äthylschwefelsäure in den Magen. Zwecks rascher Zufuhr von Alkali wurde

in die Vena saphena dextra eine Canüle eingebunden.

20 Minuten nach der Einspritzung beträgt die Alkalinität 120 mg NaOH pro 100 ccm Blut.

10 Minuten später ist die Respiration tief und mühsam, die Herzaktion schwach, etwas langsamer als normal und arythmisch. Nun werden dem Tier intravenös 5 ccm einer 5%igen Natriumbikarbonatlösung injiziert.

Trotz vorübergehender Besserung verschlimmert sich der allgemeine Zustand mehr und mehr. Der Cornealreflex ist abgeschwächt; das Herz schlägt sehr schwach, kaum fühlbar. Die peripheren Venen sind so wenig mit Blut gefüllt, dass die Entnahme einer genügenden Menge Blutes zur Alkalinitätsbestimmung aus diesen nicht gelingt.

Der Cornealreflex erlischt bald ganz, die Atmung ist tief und langsam, mühvoll.

55 Minuten nach Beginn des Versuchs erfolgt der Tod.

Sektionsbefund wie bei früheren Versuchen.

Aus meinen Versuchen geht deutlich hervor, dass die Äthylschwefelsäure wie die Mineralsäuren im allgemeinen, dem tierischen Organismus Alkali entzieht.

Walter (l. c.) teilt besonders eklatante Versuche mit, in welchen durch Säurezufuhr die Respirations- und Herztätigkeit bereits stark herabgesetzt waren und der Tod der Versuchstiere in kürzester Zeit zu erwarten war, die Tiere aber trotzdem durch Alkalizufuhr vollständig hergestellt werden konnten.

Wenn es dennoch in den oben angeführten Versuchen nicht gelang, die Tiere am Leben zu erhalten, so ist das doch höchst wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die injizierte Alkalimenge keine genügend grosse war.

Dass durch Alkalizufuhr auch mit tötlichen Mengen von Äthylschwefelsäure vergiftete Tiere gerettet werden können zeigt folgender Versuch:

Versuch VII. **Kaninchen,** Körpergewicht 2000 g. Die ganze Menge des in diesem Versuche einverleibten, reinen Präparates beträgt 6,6 g, also 3,3 g pro Kilo.

4,30 h. Kanüle in die Vena saphena sinistra eingebunden.

4,45 h. werden 100 ccm 1 %iger Monoäthylschwefelsäure per Sonde in den Magen eingespritzt. Bald darauf etwas beschleunigte Atmung.

5,12 h. abermals 100 ccm 1 %ige Lösung desselben Präparates dem Tier in den Magen gebracht.

5,15 h. ist die Atmung tief und mühsam. Das Herz schlägt noch kräftig; Frequenz beinahe normal.

5,40 h. abermals 100 ccm des 1 %igen Präparates in den Magen ganz vorsichtig und langsam eingespritzt. Starke Auftreibung des Abdomens; der Magen ist durch die grosse Flüssigkeitsmenge stark aufgebläht.

6,04 h. Herzaktion schwach, frequenter als normal; Atmung tief und langsam. Das Tier bewegt sich nicht; ca. 30 ccm Urin werden entleert.

6,15 h. Zunehmende Schwäche und beginnende Lähmung. Nach meinen früheren Erfahrungen ist der Tod innerhalb einer halben Stunde zu erwarten.

Um diese Zeit werden 5 ccm 5 %iger Natriumbikarbonatlösung in die Vena saphena sinistra mittelst der Kanüle eingespritzt.

6,20 h. scheint die Herzaktion etwas kräftiger geworden zu sein, während die Atmung noch unverändert bleibt.

6,40 h. abermals 120 ccm der 3 %igen Lösung des Präparates innerhalb weniger Minuten in den Magen

durch die Sonde ganz vorsichtig und langsam eingespritzt.

6,50 h. schlägt das Herz noch ziemlich kräftig, Atmung tief und langsam.

7,00 h. häufige Darmentleerungen. (Purgierende Wirkung des äthylschwefelsauren Natriums?)

7,10 h. Status idem.

7,25 h. Verschlimmerung im Zustande des Tieres. Die Herzschläge sind sehr schwach, klein, frequent; Atmung sehr tief und langsam. Das Tier liegt auf dem Bauch, keine spontane Bewegung. Drohende allgemeine Lähmung. Um diese Zeit werden 5 ccm einer 5%igen Natriumbikarbonatlösung in die Vena saphena injiziert. Entleerung von ca. 40 ccm Harn. Deutliche, äusserlich erkennbare verstärkte Peristaltik des Darmes; laute Darmgeräusche.

7,35 h. Status idem.

7,50 h. Zunehmende Verschlimmerung im Befinden des Tieres. Cornealreflex stark herabgesetzt. Die Herzaktion ist äusserst schwach und langsam, setzt zeitweise ganz aus. Atmung sehr tief und ganz langsam.

Nach wenigen Minuten dann vollständige Lähmung. Der Tod des Tieres ist jeden Augenblick zu erwarten.

7,55 h. Injektion von 5 ccm 5%iger Natriumbikarbonatlösung in die Vena saphena.

8,00 h. Lähmung dauert fort.

8,15 h. Herzschläge etwas kräftiger als vor der letzten Alkalieinspritzung. Atmung tief und langsam.

8,20 h. auffallende Besserung im Befinden des Tieres.

Am nächsten Morgen lebt das vergiftete Tier und frisst bereits. In der Nacht wurden ca. 400 ccm Harn gelassen. Stuhlgang diarrhöisch. (Wirkung von äthylschwefelsaurem Natrium auf den Darm?) Lähmung nicht mehr nachzuweisen.

Am übernächsten Tag nach der Vergiftung befindet sich das Tier wohl, frisst gut und zeigt auch später keinerlei Erscheinungen.

Der Grad der durch Säurezufuhr bedingten Alkaleszenzverminderung des Blutes ist bei verschiedenen Tierarten verschieden.

O. Lassar [1]) hat zuerst gezeigt, dass bei Pflanzenfressern die Alkaleszenz des Blutes durch Säurezufuhr weit erheblicher herabgesetzt wird, wie bei Fleischfressern.

Walter bestimmte (Vgl. oben S. 19) den Kohlensäuregehalt des Blutes verschiedener Tiere bei der Säurevergiftung und zeigte, dass dieser als Massstab für dessen Alkaligehalt dienen kann. Er fand in Übereinstimmung mit den Angaben *Lassar's* dass bei Hunden selbst die doppelte Menge Mineralsäure pro Kg. Tier eine bedeudend geringere Abnahme des Kohlensäuregehaltes des Blutes bewirkt als bei Kaninchen. In derartigen Versuchen an Kaninchen wurde die Blutalkaleszenz, ausgedrückt in Volumprocenten Kohlensäuregehalt des Blutes, von anfänglich 27,72 — 23,77 auf 16,40 — 2,86 herabgesetzt. Eine weitere Verminderung der Blutalkaleszenz führte bei Kaninchen regelmässig zum Tode. Die neutrale resp. saure Reaktion des Blutes, welche sich nach dem Tode zeigt, kommt für die Beurteilung der Verhältnisse während des Lebens nicht in Betracht.

Schliesslich habe ich noch zur genaueren Charakterisierung der Äthylschwefelsäurevergiftung als reine Säurevergiftung die quantitativen Verhältnisse der Ammoniakausscheidung im Harn untersucht.

---

[1]) Lassar, Pflüger's Archiv Bd. 9. S. 44. 1874.

Ich fand bei Hunden nach Eingabe von Äthylschwefelsäure, ebenso wie *Walter* nach Einverleibung von Salzsäure, den Ammoniakgehalt des Harns vermehrt, während bei Kaninchen die absoluten Mengen des Harnammoniaks annähernd constant blieben, wie folgender Versuch zeigt.

Kaninchen, 2000 g Körpergewicht:
Zunächst wurde in den ersten 5 Tagen während einer Normalperiode Ammoniak im Harn bestimmt.

1. Tag: Urinmenge 250 ccm,
Ammoniakgehalt 0,00272 %, Tagesmenge 0,0068 g.

2. Tag: Urinmenge 200 ccm,
Ammoniakgehalt 0,00238 %, Tagesmenge 0,00476 g.

3. Tag: Urinmenge 260 ccm,
Ammoniakgehalt 0,00136 %, Tagesmenge 0,00354 g.

4. Tag: Urinmenge 220 ccm
Ammoniakgehalt 0,0015 %, Tagesmenge 0,0033 g.

5. Tag: Urinmenge 370 ccm,
Ammoniakgehalt 0,00102 %, Tagesmenge 0,00377 g

Bis dahin zeigt sich der Urin normal, die Reaktion ist alkalisch.

6. Tag: 15 ccm 12 %iger Monoäthylschwefelsäure werden mittels Schlundsonde in den Magen eingespritzt.

A. 15 Minuten darnach lässt das Tier 30 ccm Urin, welcher alkalisch reagiert und kein Eiweiss enthält. Ammoniakgehalt 0,00272 %; absolute Menge in 30 ccm 0,000816 g.

B. 3 ½ Stunden nach der Einspritzung werden 12,5 ccm Urin mittels Katheters entnommen. Derselbe zeigt schwach saure Reaktion. Ammoniakgehalt 0,00476 %; absolute Menge in 12,5 ccm 0,000594 g.

C. In der Nacht werden 40 ccm stark konzentrierten eiweisshaltigen Harns entleert, dessen Reaktion sauer ist.

D. 21 Stunden nach der Vergiftung werden dem Tier 20 ccm Urin abgedrückt. Der Harn zeigt saure Reaktion und enthält Eiweiss in geringer Menge. Ammoniakgehalt 0,01105 %, absolute Menge in 20 ccm 0,00221 g.

7. Tag: Das Tier frisst nicht; keine besonderen Erscheinungen. Urinmenge 50 ccm, tief bräunlich, Eiweiss ist nicht nachzuweisen, die Reaktion ist noch deutlich sauer. Ammoniakgehalt 0,0115 %, Tagesmenge 0,00578 g.

8. Tag: Urinmenge 40 ccm. Saure Reaktion, kein Eiweiss. Ammoniakgehalt 0,0103 %, Tagesmenge 0,00408 g. Das Tier frisst wenig.

9. Tag: Urinmenge 60 ccm, alkalische Reaktion, eiweissfrei. Ammoniakgehalt 0,01803 %, Tagesmenge 0,01098 g.

10. Tag: Urinmenge 170 ccm, normale Beschaffenheit des Urins. Ammoniakgehalt 0,0095 %. Tagesmenge 0,01615 g.

11. Tag: Urinmenge 120 ccm, normaler Urin. Amoniakgehalt 0,0034 %, Tagesmenge 0,00408 g.

12. Tag: Das Tier wird nochmals mit 25 ccm desselben Präparates vergiftet.

A. 1 ½ Stunden darnach gibt es 60 ccm Urin von sich, derselbe reagiert alkalisch und ist eiweissfrei.

B. Nach 6 Stunden werden 65 ccm Harn entleert, welcher sauer reagiert und wenig Eiweiss enthält. Ammoniakgehalt 0,00273 %, absolute Menge in 65 ccm 0,001774 g.

C. Die in der Nacht gelassene Urinmenge beträgt 45 ccm. Die Beschaffenheit desselben ist wie sub B.

13. Tag: Die Fresslust ist stark vermindert. Urinmenge 100 ccm. Alkalische Reaktion; eiweissfrei; Ammoniakgehalt 0,00544 %. Tagesmenge 0,00544 g.

14. Tag: Urinmenge 192 ccm; verhält sich wie gestern. Ammoniakgehalt 0,00146 %, Tagesmenge 0,00261 g. Frisst noch wenig.

15. Tag: 40 ccm der 12 %igen Äthylschwefelsäure per os.

A. $1^2/_3$ Stunden darnach erfolgt Entleerung von 20 ccm Urin. Die Reaktion ist alkalisch. Ammoniakgehalt 0,002875 %, absolute Menge in 20 ccm 0,000575 g.

B. Nach 6 Stunden findet abermals Urinentleerung statt; Menge 20 ccm; schwach saure Reaktion. Ammoniakgehalt 0,0068 %, absolute Menge in 20 ccm 0,00236 g.

C. In der Nacht werden 90 ccm Urin entleert; saure Reaktion; Eiweis in Spuren vorhanden.

16. Tag: Das Tier frisst etwas. Urinmenge 59 ccm; saure Reaktion, Eiweiss nicht nachzuweisen. Ammoniakgehalt 0,01836 %, Tagesmenge 0,01073 g.

17. Tag: Fresslust noch gering. Urinmenge 70 ccm, saure Reaktion, kein Eiweiss. Ammoniakgehalt 0,0068 %, Tagesmenge 0,00476 g.

18. Tag: Vor der Vergiftung hat es 52 ccm Urin gelassen, dessen Reaktion sauer ist. Von Eiweiss ganz frei. Ammoniakgehalt 0,00272 %, absolute Menge in 52 ccm 0,00141 g.

Wiederum werden 55 ccm desselben Präparates dem Tiere beigebracht.

Da stellten sich 10 Minuten nach der Einführung Atmungsbeschwerden und Abschwächung der Herztätigkeit ein. Vernehmbare Darmgeräusche,

Nach 45 Minuten allgemeine Lähmung. Der Tod erfolgt 55 Minuten nach der letzten Einspritzung. Körpergewicht 1470 g.

Autopsie: Herz schlaff und voluminös, Muskelfleisch blass-bräunlich, Blut schwer gerinnbar.

Der Magen zeigt intensive tiefe Verätzung, stellenweise ist die Mucosa abgelöst. Sonstige Befunde am Verdauungstraktus wie bei früheren Versuchen.

Niere: Perirenales Fettgewebe in toto verschwunden, Kapsel leicht abzuziehen, Parenchym matt und getrübt; die Grenze beider Substanzen ist deutlich erkennbar, der Blutgehalt normal.

Die Leber ist sehr klein, keine Blutungen. Harnblase kontrahiert; leichte Injektion der Gefässe.

Übersichtstabelle.

Tag	24stündige Urinmenge	Reaktion	Eiweiss	NH_3-Ausscheidung %	NH_3-Ausscheidung g	Bemerkungen
1.	250 ccm	alkalisch	—	0,00272	0,0068	
2.	200	„	—	0,00238	0,0048	
3.	260	„	—	0,00136	0,0035	
4.	220	„	—	0,0015	0,0033	
5.	340	„	—	0,00102	0,0038	
6. A	30	„	—	0,00272	0,00082	I. Vergiftung mit 15 ccm des Präparates (12 %) Tier frisst nicht.
6. B	12,5	sauer		0,00476	0,00059	
6. C	40	„	+ S	—	—	
6. D	20	„	+ S	0,01105	0,00221	„
7.	50	„	—	0,01156	0,0058	„
8.	40	„	—	0,0102	0,0041	Tier frisst ganz wenig.
9.	60	alkalisch	—	0,0183	0,0110	Tier frisst wenig.
10.	175	„	—	0,0095	0,0161	„
11.	120	„	—	0,0034	0,0041	Tier frisst etwas mehr.
12. A	60	„	—	0,00195	0,0012	II. Vergiftung m. 25 ccm desselben Präparates Tier frisst gar nicht.
12. B	65	sauer	+ S	0,00273	0,0018	
12. C	45	„	+ S	—	—	
13.	100	alkalisch	—	0,00544	0,0054	Tier frisst ganz wenig.
14.	192	„	—	0,00136	0,0026	Tier frisst wenig.
15. A	20	„		0,00287	0,00058	III. Vergiftung m. 40 ccm desselben Präparates Tier frisst gar nicht.
15. B	20	sauer		0,0068	0,0014	
15. C	90	„	+	—	—	
16.	59	„	—	0,01836	0,0107	Tier frisst etwas.
17.	70	„	—	0,0068	0,0048	„
18.	52	„	—	0,00272		IV. Vergiftung m. 55 ccm desselben Präparates Tot!

S = spur

Die Ammoniakausscheidung im Harn war also absolut nur wenig vermehrt, während die relativen Mengen bedeütend zunahmen. Die erstere Tatsache stimmt mit den Ergebnissen früherer Autoren vollkommen überein, nach welchen bei Pflanzenfressern, insbesondere bei Kaninchen, nur in geringem Masse die Fähigkeit besteht, in den Organismus ei n geführte Säuren durch aus Eiweiss oder dessen Zersetzungsprodukten abgespaltenes Ammoniak zu neutralisieren. Der Organismus des Fleischfressers ist dagegen in hohem Masse dazu fähig, und das gebildete Ammoniaksalz erscheint nach Säurevergiftung als solches im Harn. Die bedeutende Zunahme der relativen Ammoniakausscheidung beruht bei meinen Versuchen an Kaninchen auf der Verminderung der Urinmenge. Dass bei der Säurevergiftung eine mehr oder weniger bedeutende Abnahme der Urinmenge auftritt, ist schon bekannt. *Litten* [1]) ist der Meinung, dass diese ihren Grund in der enormen Depression des Nervensystems, sowie in der Herabsetzung der Herztätigkeit hat.

Von besonderem Interesse scheint mir die Tatsache, dass bei der Säurevergiftung Albuminurie auftritt. Darauf haben schon verschiedene Autoren aufmerksam gemacht. Doch sind sich die Autoren nicht einig, ob die Eiweissausscheidung bei der Säurevergiftung eine direkte Folge der Nephritis ist. *v. Bamberger* will in der Albuminrie nur die Ausscheidung der durch die Einwirkung des Giftes auf das Blut in diesem zerstörten Eiweissstoffe sehen, während *Leyden-Munk* zur Annahme der bestehenden Nephritis als Ursache der Albuminurie neigen.

---

[1]) M. Litten, Ueber Vergiftungen mit Schwefelsäure, Berliner klinische Wochenschrift, Nr. 43, 1881.

Litten[1]) hat bei der Schwefelsäurevergiftung am Menschen konstatiert, dass die Hälfte (genau 53 %) der Vergifteten Eiweiss im Harn ausschieden. Von diesen Beobachtungen ausgehend ist er der Meinung, dass sich Nephritis in der ersten Zeit nie nachweisen lässt. Die Albuminurie ist nur die Folge eines vorübergehenden Reizzustandes der Nieren und erst später, in der zweiten Woche, kommt es zu sekundären Entzündungserscheinungen der Nieren. *Strümpell*[2]) führt die Vergiftungen durch Mineralsäuren (Schwefelsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Oxalsäure u. a. m.) als Ursache der Nierenentzündung an.

Die in allen meinen Versuchen mit Äthylschwefelsäure aufgetretenen Erscheinungen und pathologisch-anatomischen Veränderungen sind die gleichen, wie sie bei den Vergiftungen durch Säuren, speziell der Schwefelsäure auftreten

Dafür sprechen

1. die nach dem Tode der Tiere beobachteten bekannten pathologisch-anatomischen Veränderungen, sowie
2. die Erscheinungen während des Lebens, d. h.
   a) das bei Hunden regelmässig beobachtete Erbrechen,
   b) die Lähmungserscheinungen, welche hier wie dort eine Folge der Alkalientziehung und dadurch bedingter Funktionsunfähigkeit der Organe überhaupt und des Zentralnervensystems im besonderen sind.

Wie weit stimmen nun die an meinen Versuchstieren beobachteten Wirkungen

---

[1]) M. Litten, ebenda, Nr. 44, 1881.

[2]) A. Strümpell, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie, II. Bd., S. 26, VI. Auflage 1907.

der Athylschwefelsäure mit den Erscheinungen überein, die an dem Kinde in dem anfänglich erwähnten Falle (vgl. S. 5) *nach Einnahme der besagten Arznei beobachtet wurden?*

Ein $2^1/_2$ Jahre altes Kind erkrankte (Ende Mai) an Diphterie und kam in ärztliche Behandlung des Angeklagten. Vorübergehende Besserung des Zustandes nach Injektion von Heilserum. Am 10. Juni erkrankte das Kind leicht an Masern, schien aber bereits am 14. Juni erholt, doch zeigten sich an diesem Tage *rote Flecken* am Halse; dazu gesellten sich *Blutungen aus dem Munde.* Der herbeigerufene Arzt hielt die Krankheit zuerst für Blutfleckenscharlach, stellte aber alsbald Blutfleckenkrankheit (Purpura haemorrhagica) fest. Vom 16. Juni ab breiteten sich die roten Flecken über den ganzen Körper aus, es kam Blut aus Nase und Ohren; auch fand sich solches im Urin.

Am 21. Juni, an welchem Tage nicht nur keine Besserung zu verzeichnen war, sondern sogar noch mehr Flecken am Körper auftraten, ebenso der Urin dunkler geworden und mehr Satz zeigte, wurde dem Kinde vom Arzt die bewusste uns hier interessierende Arznei, Acidum Halleri, 150,0 g, stündlich einen Kaffeelöffel zu nehmen, verschrieben und dann um 10 Uhr vorschriftsmässig per os gegeben. „In demselben Moment zuckte das Kind zusammen, verdrehte die Augen und stiess einen jämmerlichen Schrei aus. Gleich darauf stellte sich dazu schmerzhaftes Erbrechen ein, welches bis Abends 8—9 Uhr fortsetzte, wobei immer Blut mitkam, bald helles, bald schwärzliches. Das Kind hat darnach alles, was man ihm gab, sofort wieder erbrochen, und kam immer mehr herunter.“

Am 22. Juni hatte das Kind den ganzen Tag hindurch *grosse Schmerzen* und endlich erfolgte auch an diesem Tage Abends 10 Uhr der Exitus letalis.

Aus dem Protokoll über die Leichenöffnung sei Folgendes hier wiedergegeben.

Das Kind wurde 7 Tage nach dem Tode exhumiert und obduziert.

Die ganze Leiche erscheint stark gedunsen, zumal die Nackengegend, welche ebenso wie die Augen- und Stirngegend blau-grünlich verfärbt ist. Beiderseits an der oberen Brust, den Oberarmen, am Bauch und an den Oberschenkeln sind zahlreiche hirse- bis hanfkorngrosse bläuliche Pünktchen wahrnehmbar. Der untere Teil des Oberschenkels, sowie der Unterschenkel sind mit ebenso grossen, aber hellrötlichen Pünktchen bedeckt. (Petechien.) Auf der Oberlippe liegen einige dunkelbräunliche, körnige Blutgerinselchen. Die Lippenschleimhaut ist nicht beschädigt. Der Magen ist stark aufgetrieben, an der vorn liegenden Seite schmutzig rotbraun, an der hinteren mehr blaurot. Speiseröhre und Magen wurden vorschriftsmässig untersucht und Zunge, weicher Gaumen, Speiseröhre und Magen im Zusammenhange herausgenommen und an das pathologisch-anatomische Institut in Würzburg eingesandt, um etwaige pathologische Veränderungen festzustellen.

Aus dem Bericht über die dort vorgenommene Untersuchung des Materials führe ich Folgendes an:

An den Zungenrändern lassen sich 3 linsengrosse Blutungsherde bemerken, welche etwa 1—1,5 mm in die Tiefe des Zungengewebes dringen. Die Oberfläche der Zunge ist bräunlichrot, glatt, eine Zerstörung der Schleimhaut nicht vorhanden.

Der weiche Gaumen ist glatt, an ihm finden sich bläuliche, hirsekorngrosse Petechien. Eine Verätzung der Schleimhaut ist nicht mehr zu konstatieren.

Im Magen finden sich faltenartige Erhebungen der Schleimhaut, in deren Bereich auf dem Durchschnitte eine dunkelrote Verfärbung und Infiltration der Mucosa zu konstatieren ist. Kleinere oberflächliche Verschorf-

ungen der Schleimhaut sind allenthalben zu sehen, bei der Entfernung dieser Schorfe entstehen oberflächliche Defekte. Neben diesen umschriebenen Verschorfungen findet sich auch eine über eine grössere Schleimhautfläche ausgedehnte oberflächliche Verschorfung in Form kleienartiger gelblichbrauner Beläge. Die mikroskopische Untersuchung des Magens lässt blutige Ergüsse in die Schleimhaut und Submucosa, stellenweise sogar in die Muskelhaut erkennen. Ausserdem Gerinnungsnekrosen, besonders der Epithelien, kleine Schorfe, die aus abgestorbenem Schleimhautgewebe, aus Blut und geronnenen Massen zusammengseetzt sind, stellenweise auch ganz frische entzündliche Reaktion in Form von Wanderzellen in der Schleimhaut und an deren Oberfläche. Auch in dem Oesophagus, welcher keine makroskopisch erkennbaren Veränderungen zeigt, finden sich bei der mikroskopischen Untersuchung stellenweise blutige Infiltrationen allerdings von viel geringerer Ausdehnung als im Magen; Epitheldefekte sind auch hier vorhanden. Der Dünndarm ist stark gashaltig, seine Schleimhaut in ihrem oberen Teile bräunlich rot gefärbt und mit seröser Flüssigkeit bedeckt. Das Epithel ist erhalten; auch im weiteren Verlaufe der Mucosa sind ähnliche Veränderungen zu konstatieren.

Die Nieren sind weich, stark mit seröser Flüssigkeit imbibiert, aussen blaurot, innen braunrot, ihre Struktur ist erhalten.

Mit den nach Vergiftung mit Äthylschwefelsäure an meinen Versuchstieren beobachteten pathologischen Veränderungen stimmen also die an der Leiche des Kindes erhobenen Befunde im allgemeinen qualitativ überein, doch waren die bekannten groben, pathologisch-anatomischen Veränderungen und Merkmale der Säure- speziell der Schwefelsäurevergiftung an den Organen des Kindes nur von geringer Intensität. Es erscheint mir

demnach auch der in dem Gutachten des Medizinal-Comités der Universität Würzburg ausgesprochene Schluss durchaus gerechtfertigt: Der Tod des Kindes kann nicht mit Sicherheit auf die Wirkung der verabfolgten Arznei, d. h. auf eine Säurevergiftung zurückgeführt werden.

Das an hämorrhagischer Diathese leidende Kind war durch die erlittenen Blutverluste und durch die vorhergehenden Krankheiten allerdings so heruntergekommen, dass hier besondere Vorsicht in therapeutischer Hinsicht geboten war. Insbesondere hätte der Arzt wissen müssen, dass die Mixtura sulfurica acida, das Haller'sche Sauer, niemals in unverdünntem Zustande, sondern immer nur tropfenweise in starker Verdünnung gegeben werden darf. Die elementarsten toxikologischen Kenntnisse hätten dem Arzt die Unannehmlichkeiten einer gerichtlichen Untersuchung und seine schliessliche Verurteilung erspart.

Aus meinen Untersuchungen geht hervor, dass die Äthylschwefelsäure nur reine Säurewirkungen zeigt und dass die Einführung einer Alkylgruppe in das Schwefelsäuremolekül, im Gegensatz zur zweifachen kompletten Esterifizierung der Schwefelsäure (vgl. Weber, loc. cit.), keine wesentliche Änderung in dem Charakter der Wirkung bedingt.

Die Streichung des veralteten, heute auch kaum mehr als Arzneimittel in Betracht kommenden offizinellen Präparates „Mixtura sulfurica acida“, Haller'sche Sauer, in der demnächst zu erwartenden neuen 5. Auflage des Arzneibuch für das Deutsche Reich scheint mir eine durchaus gerechtfertigte Forderung.

Als blutstillende Mittel verdienen in solchen Fällen die sauer reagierenden Metallsalze, z. B. das Eisenchlorid, entschieden den Vorzug. Auch wäre an die Anwendung der neueren, organischen „Haemostatica“ z. B. Stypticin oder Styptol zu denken.

Lebenslauf.

Ich, Keiji Uyeda, bin am 15. August 1883 im Regierungsbezirk Nara, Japan, geboren. Im März 1901 habe ich die Provinzial-Mittelschule „Koriyama“ und im August 1905 die Kaiserliche Medizinschule zu Okayama absolviert; ferner im August 1905 die Approbation als praktischer Arzt erworben. Von August 1905 bis Juni 1907 war ich als Assistenzarzt in der inneren medizinischen Klinik der kaiserlichen Universität Fukuoka tätig. Seit Oktober 1907 habe ich an der hiesigen Universität Medizin studiert. Die vorliegende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Professor Dr. E. Faust im Pharmakologischen Institut der Universität verfasst.

Würzburg im Juni 1908.